

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

Offenlegungsschrift

(10) DE 198 14 838 A 1

(51) Int. Cl. 6:

A 61 K 31/44

A 61 K 31/495

DE 198 14 838 A 1

(21) Aktenzeichen: 198 14 838.0

(22) Anmeldetag: 2. 4. 98

(43) Offenlegungstag: 14. 10. 99

(71) Anmelder:

ASTA MEDICA AG, 01277 Dresden, DE

(72) Erfinder:

Nickel, Bernd, Dr., 64367 Mühlthal, DE; Szelenyi, Istvan, Prof., 90571 Schwaig, DE; Schmidt, Jürgen, Dr., 63584 Gründau, DE; Emig, Peter, Dr., 63486 Bruchköbel, DE; Reichert, Dietmar, Dr., 63863 Eschau, DE; Günther, Eckhard, Dr., 63477 Maintal, DE; Brune, Kay, Prof., 91080 Marloffstein, DE

(56) Entgegenhaltungen:

DE 196 36 150 A1

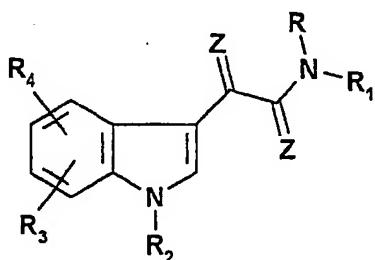
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Indolyl-3-glyoxylsäure-Derivate mit Antitumorwirkung

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von N-substituierten Indol-3-glyoxylamiden der allgemeinen Formel 1 als Antitumormittel

zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbaren Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.



Formel 1

sowie pharmazeutische Zusammensetzung mit Antitumorwirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ggf. auch in Form der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze oder N-Oxide. Ferner umfaßt die Erfindung auch Antitumormittel, enthaltend als aktiven Wirkstoff ein oder mehrere N-substituierte Indol-3-glyoxylamide gemäß der allgemeinen Formel 1 sowie ggf. deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und, sofern möglich, N-Oxide und einen pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfsstoff in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen

DE 198 14 838 A 1

Beschreibung

Indol-3-glyoxylamide finden als pharmakodynamisch aktive Verbindungen und als Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie eine vielfältige Verwendung.

5 In der Patentanmeldung Neth. Appl. 6502481 sind Verbindungen beschrieben, die über ein antiinflammatorisches und antipyretisches Wirkprofil und analgetische Aktivität verfügen.

In der britischen Anmeldung GB-PS 1 028 812 finden Derivate der Indolyl-3-glyoxysäure und deren Amide Erwähnung als analgetisch, antikonsulsiv und β -adrenergisch wirksame Verbindungen.

10 G. Domischke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) beschreibt 3-Indolyl-glyoxylamide, die pharmakologisch nicht charakterisiert sind.

E. Walton berichtet in J.Med.Chem. 11, 1252 (1968) über Indolyl-3-glyoxysäure-Derivate, die inhibitorisch auf die Glycerophosphat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase wirken.

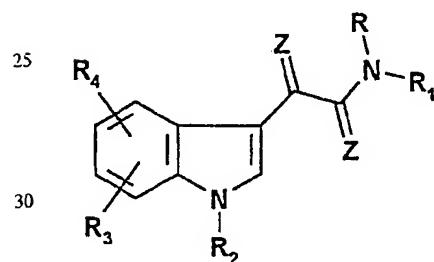
In der Europäischen Patentschrift EP 675110 werden 1H-Indol-3-glyoxysäureamide beschrieben, die als sPLA₂-Inhibitoren profiliert werden und bei Behandlung des septischen Schocks, bei Pankreatitis, bei der Behandlung allergischer

15 Rhinitis und rheumatischer Arthritis zur Anwendung kommen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, N-substituierte Indol-3-glyoxylamide zur Verfügung zu stellen, die eine Antitumor-Wirkung besitzen und somit den verfügbaren Arzneischatz zu bereichern.

Die genannten Verbindungen sind bereits als Arzneimittel mit antiasthmatischer, antiallergischer und immunsuppressive/immunmodulierender Wirkung aus DE-OS 196 36 150 A1 bekannt.

20 Der Gegenstand der Erfindung umfasst daher die Verwendung von N-substituierten Indol-3-glyoxylamiden der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Antitumormitteln. Antitumormittel mit einem Gehalt an Wirksubstanz gemäß Formel 1 und deren Einsatz zur Behandlung von Tumorerkrankungen.



Formel 1

wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z folgende Bedeutung haben:

40 R = Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann und dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,

45 R steht ferner für die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Z-Gruppe) und für den tertiar-Butoxycarbonylrest (Boc-Rest), weiterhin für die Acetylgruppe.

R₁ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonylamino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel 2 und deren N-Oxid



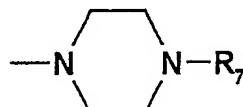
bedeuten und dessen N-Oxid, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R₅ und R₆ substituiert sein kann. Die Reste R₅ und R₆ können gleich oder verschieden sein und die Bedeutung (C₁-C₆)-Alkyl sowie die Bedeutung (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.

60 R₁ kann ferner ein 2- bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁-C₆)-Alkylamino-Rest substituierte 2-, 3-, und 4- und 8-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethylrestes der Chinolylgruppe und des Chinolylmethylrestes mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkoxy carbonylamino substituiert sein können.

R_1 kann weiterhin für den Fall, daß $R =$ Wasserstoff, die Methyl- oder Benzylgruppe sowie den Benzyloxycarbonylrest (Z -Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) und die Acetylgruppe darstellen, die folgenden Reste bedeuten: $-\text{CH}_2\text{COOH}$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$; $-(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH-COO-}$; $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{COOH})-$; $\text{HO}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}(\text{COOH})-$; Phenyl- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{COOH})-$; (4-Imidazolyl)- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{COOH})-$; $\text{HN}=\text{C}(\text{N H}_2)\text{-NH-}(\text{CH}_2)_3\text{-CH}(\text{COOH})-$; $\text{H}_2\text{N-}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOH})-$; $\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2\text{-CH}(\text{COOH})-$; $\text{HOOC-(CH}_2)_2\text{-CH}(\text{COOH})-$;

R_1 kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff, die Z -Gruppe, den BOC-Rest, die Acetyl- oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z. B. den α -Glycyl-, den α -Sarkosyl-, den α -Alanyl-, den α -Leucyl-, den α -iso-Leucyl-, den α -Seryl-, den α -Phenylalanyl-, den α -Histidyl-, den α -Proyl-, den α -Arginyl-, den α -Lysyl-, den α -Asparagyl- und den α -Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen der Carbobenzoxy-Rest (Z -Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R_1 beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkanolen, z. B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.-Butylester vor.

Weiterhin kann R_1 die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten. R und R_1 können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel 3 oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R_1 eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



20

Formel 3

25

R_1 einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylaminogruppe substituiert sein kann. R_7 bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzylhydryl-Gruppe.

R_2 kann Wasserstoff und die $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann. Die für R_2 geltende $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl-Gruppe kann ferner durch die 2-Chinolylgruppe und das 2-, 3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylgruppen oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxygruppen substituiert sein können. R_2 steht ferner für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrunde liegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann.

30

R_3 und R_4 können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkanoyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten.

40

Weiterhin können R_3 und R_4 die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, und die $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy carbonyl-amino- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl-Funktion bedeuten.

Z steht für O und S.

45

Unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe sind für die Reste R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 regelmäßig sowohl "geradkettige" als auch "verzweigte" Alkylgruppen zu verstehen, wobei "geradkettige Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und "verzweigte Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert.-Butyl bezeichnen. Unter "Cycloalkyl" sind Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

50

Die Bezeichnung "Halogen" steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die Bezeichnung "Alkoxygruppe" stellt Reste wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isoproxy, Isobutoxy oder Pentoxy dar.

55

Die Verbindungen können auch als Säureadditionssalze eingesetzt werden, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Bernsteinsäure und 2-Hydroxyethansulfonsäure.

Sowohl die Verbindungen der Formel 1 als auch deren Salze sind biologisch aktiv. Die Verbindungen der Formel 1 können in freier Form oder als Salze mit physiologisch verträglichen Säuren verabreicht werden.

Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ vorgenommen werden.

60

Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 oder deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfsstoffen.

Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.

65

Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 sowie in allgemeinen Vorschriften beschrieben. Alle Verbindungen lassen sich, wie beschrieben, oder analog herstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit $Z = \text{O}$, $R_1 = \text{Aryl}$, Aralkyl, Heteroaryl und Heteroaralkyl sowie $R_2 = \text{Alkyl}$, Aralkyl und Heteroaralkyl sind gemäß des folgenden Schemas 1 erhältlich:

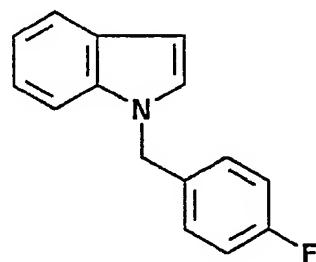
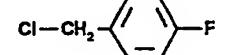
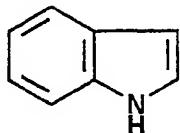
Schema 1

5

1. Stufe

10

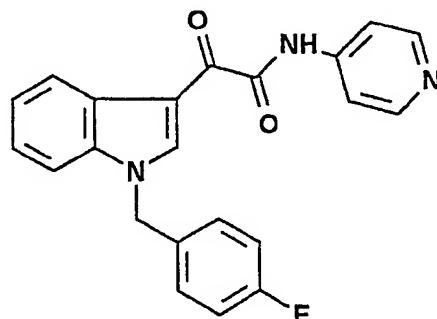
NaH/DMSO



15

2. Stufe

20



25

30

35

1. Stufe

Das Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 oder im Phenylgerüst einfach oder mehrfach substituiert sein kann, wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. So dann gibt man beispielsweise das gewünschte Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteroaralkylhalogenid gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z. B. Kupfer, zu und lässt einige Zeit, beispielsweise 30 Minuten bis 12 Stunden, nachreagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs von 0°C bis 120°C , vorzugsweise zwischen 30°C bis 80°C , besonders zwischen 50°C und 65°C . Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung in Wasser gegeben, die Lösung z. B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether oder Tetrahydrofuran extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben oder reinigt den ölichen Rückstand durch Umkristallisation, Destillation oder durch Säulen- bzw. Flash-Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether im Verhältnis 8 : 2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol im Verhältnis 9 : 1 (Vol/Vol).

55

2. Stufe

Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene N-substituierte Indol wird unter Stickstoffatmosphäre in einem aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid oder Chloroform gelöst und zu einer unter Stickstoff-Atmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60-prozentig überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z. B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid gegeben, wobei die Temperatur zwischen -5°C und 20°C gehalten wird. Man erhitzt so dann die Reaktionslösung bei einer Temperatur zwischen 10°C und 130°C , vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C , besonders zwischen 30°C und 50°C für einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu 5 Stunden und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des auf diese Weise gebildeten Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids wird in einem aprotischen Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipol aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst, auf eine Temperatur zwischen 10°C und -15°C , vorzugsweise zwischen -5°C und 0°C , gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers

mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als Verdünnungsmittel kommen die oben zur Auflösung des Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulvverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes, primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20–80°C, besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1–3stündiger Reaktionszeit und 24stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid des Säurefängers filtriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert oder durch Säulenchromatographie über Kieselgel oder Aluminiumoxid gereinigt. Als Laufmittel findet z. B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (95 : 5, Vol/Vol) Verwendung.

5

10

Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheseschema 1 zugrundeliegt, wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die unter Angabe der jeweiligen chemischen Bezeichnung aus der nachfolgenden Übersicht hervorgehen. In den Tabellen 1a–j auf den Seiten A–J sind aus der allgemeinen Formel 1 und den Substituenten R₁–R₄ und Z die Strukturen dieser Verbindungen und ihre Schmelzpunkte zu ersehen:

15

Beispiel 1

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

20

1. Stufe

1-(4-Fluorbenzyl)-indol

25

In eine Mischung von 2,64 g Natriumhydrid (0,11 Mol, Mineralölsuspension) in 100 ml Dimethylsulfoxid wird eine Lösung von 11,72 g (0,1 Mol) Indol in 50 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Man erhitzt 1,5 Stunden auf 60°C, lässt danach abkühlen und tropft 15,9 g (0,11 Mol) 4-Fluorbenzylchlorid zu. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt, über Nacht stehen gelassen und sodann unter Röhren in 400 ml Wasser gegossen. Man extrahiert mehrmals mit insgesamt 150 ml Methylenchlorid, trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird i. Hochvakuum destilliert: 21,0 g (96% d. Th.) Sdp. (0,5 mm): 140°C.

30

2. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

35

Zu einer Lösung von 2,25 ml Oxalylchlorid in 25 ml Ether wird bei 0°C und unter N₂ tropfenweise eine Lösung von 4,75 g (21,1 mMol) 1-(4-Fluorbenzyl)-indol in 25 ml Ether gegeben. Man erhitzt 2 Stunden zum Rückfluß und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Sodann wurden zum Rückstand 50 ml Tetrahydrofuran zugefügt, die Lösung auf –5°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 4,66 g (49,5 mMol) 4-Aminopyridin in 200 ml THF versetzt. Man erhitzt 3 Stunden zum Rückfluß und lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das 4-Aminopyridin Hydrochlorid wird abgesaugt, der Niederschlag mit THF gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

40

Ausbeute: 7,09 g (90% d. Th.)

45

Schmelzpunkt: 225–226°C

Elementaranalyse:

berechnet:

C 70,77; H 4,32; N 11,25;

50

gefunden:

C 71,09; H 4,36; N 11,26.

Beispiel 2, D 24242 N-(Pyridin-4-yl)-(1-methyl-indol-3-yl)glyoxylamid

55

Beispiel 3, D 24834 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 4, D 24835 N-(Pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

55

Beispiel 5, D 24836 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 6, D 24840 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

60

Beispiel 7, D 24841 N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 8, D 24842 N-(2-Chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

65

Beispiel 9, D 24843 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

Beispiel 10, D 24848 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

65

Beispiel 11, D 24849 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 12, D 24850 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 13, D 24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 14, D 24852 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 15, D 24853 N-(Pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

65

Beispiel 16, D 24847 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 17, D 24858 (4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

65

Beispiel 18, D 24854 N-(Pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoxylamid

Beispiel 19, D 25421 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

- Beispiel 20, D 25422 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
 Beispiel 21, D 25423 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentyloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
 Beispiel 22, D 25420 4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
 Beispiel 23, D 24866 N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
 Beispiel 24 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid
 Beispiel 25 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-methylindol-3-yl]-glyoxylamid.

Ausgangsstufen für die nach Syntheseschema 1 hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 die aus Tabelle 1 hervorgehen

Für die Syntheseendstufen D 24241, D 24242, D 24834, D 24835, D 24836, D 24840, D 24841, D 24842, D 24843, D 24848, D 24849, D 24850, D 24851, D 24852, D 24853, D 24847, D 24858, D 24854, D 25420, D 25422, D 25421, D 25423 sind alle Vorstufen käuflich.

Weiterhin sind die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit Z = O, R₁ = Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl und der Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe sowie R₂ = alkyl, aralkyl und der Heteroaralkyl-Gruppe auch nach dem Syntheseweg des Schemas 2 erhältlich:

Schema 2

20

25

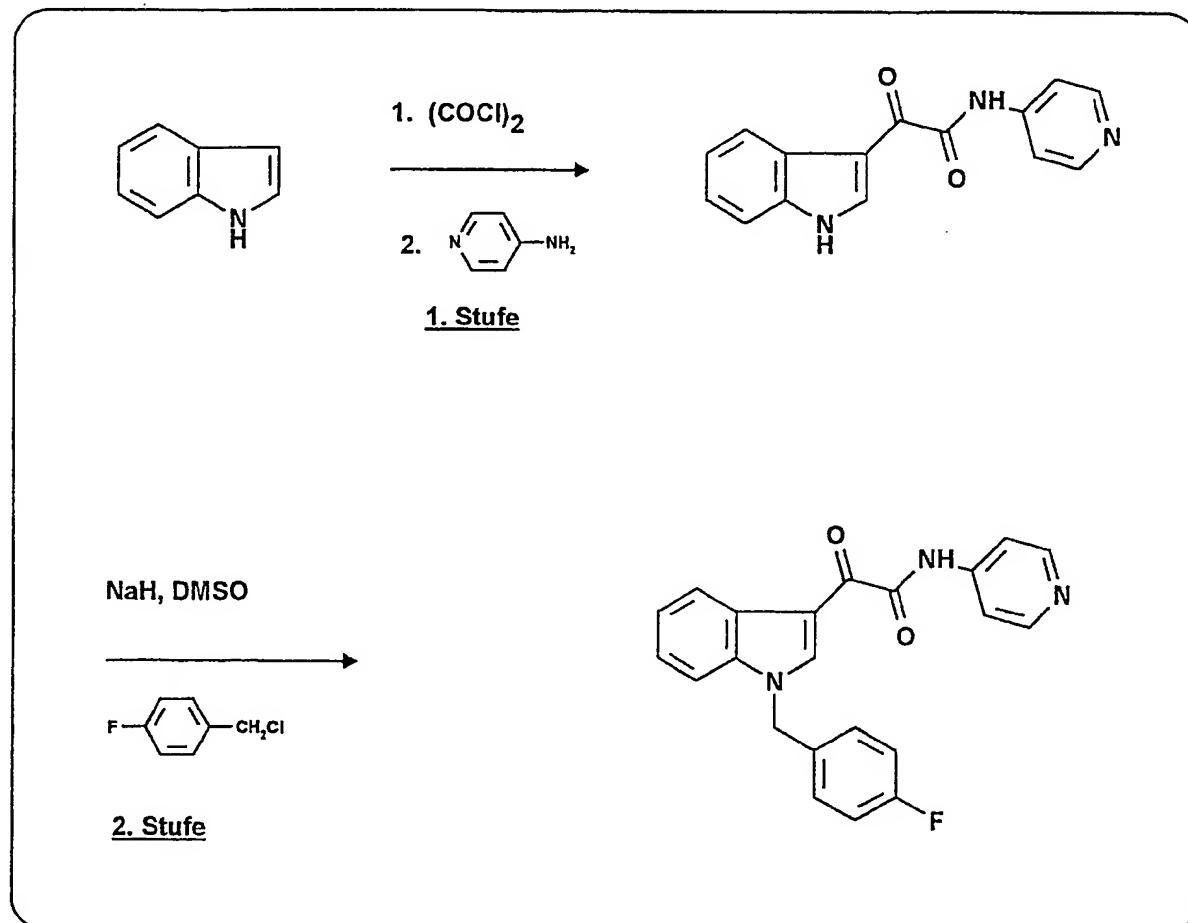
30

35

40

45

50



Nach dem vorliegenden Schema 2 wurden die Verbindungen D 24241, D 24841, D 24840 und D 24834 (2. Stufe des Reaktionsschemas 2, s. auch Tabelle 1) sowie deren jeweilige Vorstufen D 24825, D 24831, D 24832 und D 24833 (1. Stufe des Reaktionsschemas 2, s. auch Tabelle 2 auf der Seite K) erhalten.

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

60

1. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Zu einer Lösung von 9 ml Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Ether wird tropfenweise bei 0°C eine Lösung von 10 g (85.3 mMol) Indol in 100 ml Ether zugegeben. Man hält das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß. Sodann wird bei -50°C eine Suspension von 12 g (127.9 mMol) 4-Aminopyridin in 500 ml Tetrahydrofuran zugetropft, das Reaktionsgemisch unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Man fil-

trierte, behandelte den Niederschlag mit Wasser und reinigte die getrocknete Verbindung über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Methylenechlorid/Ethanol (10 : 1, v/v). Ausbeute: 9,8 g (43,3% d. Th.) Fp.: ab 250°C.

5

2. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

Das nach der 1. Stufe erhaltene N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid wird gemäß der "Benzylierungsvorschrift" (Seite 5) mit 4-Fluorbenzylchlorid umgesetzt und die erhaltene Verbindung D 24241 isoliert.

Ausbeute: 41% d. Th.

Schmp.: 224–225°C

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 70,77; H 4,32; N 11,25;

Gefunden:

C 70,98; H 4,40; N 11,49.

10

15

25

30

35

40

45

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Schema 2

20

1. Stufe

Zu einer unter Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60% überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z. B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch Dichlormethan, wird bei einer Temperatur zwischen –5°C und +5°C tropfenweise das in einem Lösungsmittel, wie z. B. oben für Oxalylchlorid angegeben, gelöste Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 bzw. im Phenylring substituiert sein kann, zugegeben. Man erhält sodann die Reaktionslösung für 1 bis zu 5 Stunden auf eine Temperatur zwischen 10°C und 120°C vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, besonders zwischen 30°C und 60°C und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des (Indol-3-yl)glyoxylsäurechlorids wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst bzw. suspendiert, auf eine Temperatur zwischen –10°C und +10°C, vorzugsweise auf –5°C bis 0°C gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als Verdünnungsmittel kommen die zur Auflösung des "Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids" verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20–80°C, besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1–4stündiger Reaktionszeit und 24ständigem Stehen bei Raumtemperatur wird filtriert, der Niederschlag mit Wasser digeriert, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man reinigt die gewünschte Verbindung durch Umkristallisation in einem organischen Lösungsmittel oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel findet z. B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (10 : 1, vol/vol) Verwendung.

2. Stufe

45

Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene "Indol-3-yl-glyoxylamid" wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie z. B. in Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N₂-Atmosphäre vorbereiten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie z. B. Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man das gewünschte Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteroaralkylhalogenid entweder unverdünnt oder in einem Verdünnungsmittel, das z. B. auch zur Lösung des "Indol-3-yl-glyoxylamids" verwendet wurde, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z. B. Kupfer, zu und lässt einige Zeit, z. B. 30 Minuten bis 12 Stunden, reagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 30°C und 80°C, besonders zwischen 50 und 70°C. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, die Lösung z. B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran bzw. n-Butanol extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

50

55

60

65

Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben bzw. reinigt den ölichen Rückstand durch Destillation oder durch Säulen- bzw. Flashchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Methylenchlorid und Diethylether im Verhältnis 8 : 2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Methylenchlorid und Ethanol im Verhältnis 9 : 1 (V/V).

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheseschema 2 zugrundeliegt, wurden die Verbindungen D 24241, D 24841, D 24840 und D 24834 synthetisiert, die auch schon gemäß des Syntheseablaufs des Reaktionsschemas 1 dargestellt wurden und aus Tabelle 1 hervorgehen. Die diesbezüglichen Vorstufen dieser Verbindungen sind aus Tabelle 2 auf Seite K und L ersichtlich.

65

Die Verbindungen zeigen eine gute dosisabhängige Antitumorwirkung in den folgenden pharmakologischen Modellen:

Die Indole besonders D-24851 und D-24241 sind zuerst im XTT-Proliferationstest-/Zytotoxizitätstest aufgefallen (Tab. 3 und Tab. 3a). In diesem Testsystem wird der Einfluß von Substanzen auf das Proliferationsverhalten von Tumorzelllinien untersucht. Dabei wird das zytotoxische Potential dieser Substanzen erfaßt. Die Testmethode ist bei Scudiero et al. 1988, Cancer Res. 48, 4827 beschrieben.

5 Es wurden bei den Untersuchungen folgende Tumorzelllinien eingesetzt:

Die KB-Zelllinie ein epidermales Karzinom der Mundhöhle die L1210-Zelllinie eine lymphatische Leukämie der Maus die LNCAP-Zelllinie ein Prostatakarzinom und die SK-OV-3 Zelllinie ein Ovarial-karzinom.

In allen vier Tumorzelllinien war eine große Anzahl von verschiedenen Indolen wirksam. Die stärksten Wirkungen 10 zeigen D-24851 und D-24241, wobei D-24851 wirksamer war als D-24241 (Tab. 3 und 4).

In weiteren vergleichenden Untersuchungen mit D-24851 und D-24241 im Hohlfaser Assay an der Nacktmaus und an 15 der L1210 (Maus) konnte bei beiden Verbindungen eine starke dosisabhängige Antitumorwirkung beobachtet werden (Tab. 3 und 5). Im Hohlfaser Assay waren beide Verbindungen nahezu gleich stark wirksam, während an der L1210 D-24851 nach peroraler und intraperitonealer Gabe deutlich stärker wirksam war als D-24241. Im Vergleich zu den auf dem Markt befindlichen Antitumor-Substanzen ist D-24851 im Leukämiemodell in vielen Fällen deutlich stärker wirksam als die bekannten Vergleichs-Substanzen (Tab. 5).

Ein weiterer großer Vorteil von D-24851 im Vergleich zu den auf dem Markt befindlichen Antitumor-Substanzen ist die geringe Toxizität der Verbindung (Tab. 3 und 5). Mit LD 50 Werten von 1000 mg/kg p.o. und > 1000 mg/kg i.p. verfügt die Verbindung über eine große therapeutische Breite.

20 Weiterhin konnte nach Gabe von D-24851 keine DNA-Fragmentierung beobachtet werden. Auch im Haematopoese Versuch wurden keine der untersuchten Blutparameter durch die intraperitoneale Gabe von D-24851 verändert.

In einem weiteren Chemotherapiemodell dem Dunning-Tumor an der Ratte konnte nach mehrmaliger peroraler Gabe von D-24851 ein Tumorwachstumstop und bei einigen Tieren sogar eine Tumorregression beobachtet werden.

25 Im KB-Versuch an der Nacktmaus konnte ebenfalls nach Gabe der beiden Indole D-24851 und D-24241 eine Antitumorwirkung beobachtet werden (Tab. 3, 3a und 4).

Bei den Untersuchungen mit der Tumorzelllinie L1210, eine lymphatische Leukämie der Maus, zeigte sich nach intraperitonealer bzw. peroraler Gabe von D-24851 mit 100 und 147 mg/kg mehrfach-Gabe eine deutliche dosisabhängige Verlängerung der Überlebenszeit (Fig. 1a und Fig. 1b).

Aufgrund der guten therapeutischen Breite, die experimentell nachgewiesen wurde, kann die Wirksubstanz höher als 30 handelsübliche Tumorpharmaka dosiert werden.

Ohne mit der nach folgenden Angabe den Umfang der Erfindung einzuschränken zu wollen ist zu sagen, daß Dosierungen ab etwa 20 mg bis zu 500 mg täglich oral möglich sind. Bei intravenöser Gabe als Injektion oder als Infusion können bis zu 250 mg/Tag oder mehr je nach Körpergewicht des Patienten und individueller Verträglichkeit verabreicht werden.

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 3

Zusammenstellung D-24851 gemäß Beispiel 13

D-24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

5

Modell	Result.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Tox
XTT ($\mu\text{g/ml}$)	EC_{50}	≈ 0.03	≈ 0.017	≈ 0.017	≈ 0.03		
1x ip (mg/kg)	DL_{50}						= 1000
1x per os (mg/kg)	DL_{50}						> 1000
Hohlfaser intraperitoneal 4 x 46 mg/kg ip	% INH		keine Wirkung	56		38	
Hohlfaser intraperitoneal 4 x 147 mg/kg ip	% INH		12	60		68	
Hohlfaser subcutan 4 x 46 mg/kg ip	% INH		44	keine Wirkung		47	
Hohlfaser subcutan 4 x 147 mg/kg ip	% INH		35	67		68	
In Vivo:							
1 x 681 mg/kg ip 1 x 464 mg/kg ip	% ILS			0 18			
4 x 215 mg/kg ip 4 x 147 mg/kg ip	% ILS			13 94			
7 x 100 mg/kg ip 7 x 147 mg/kg ip	% ILS			35 59			
1 x 681 mg/kg po 4 x 215 mg/kg po 7 x 100 mg/kg po 7 x 147 mg/kg po	% ILS			22 31 63 75			
7 x 46 mg/kg ip 2 x 215 mg/kg po	% WHI		33 18				

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 3a

Substanz gemäß Beispiel (D-Nummer)	Tumorzellen XTT			
	KB EC ₅₀ [µg/ml]	L 1210 EC ₅₀ [µg/ml]	LNCAP EC ₅₀ [µg/ml]	SK-OV-3 EC ₅₀ [µg/ml]
1 (D 24241)	0,020	0,170	>31,600	0,170
3 (D 24834)	1,75	1,75	9,250	1,750
4 (D 24835)	17,5	1,750	>31,6	9,200
6 (D 24840)	3,100	1,750	>31,6	17,5
9 (D 24843)	0,050	0,090	3,240	1,750
10 (D 24848)	4,060	1,75	>31,6	7,220
11 (D 24849)	4,590	1,750	17,500	4,250
12 (D 24850)	>31,6	0,017	>31,6	>31,6
13 (D 24851)	0,017	0,017	0,030	0,030
14 (D 24852)	1,75	1,75	17,5	2,58
15 (D 24853)	>31,6	3,1	>31,6	>31,6
16 (D 24847)	4,59	1,75	17,500	4,250
Tabelle 2 (D 24831)	17,5	17,5	17,5	17,5

50 Weitere tierexperimentelle Ergebnisse:

Am Dunning Tumor konnte nach Gabe von 7×100 mg/kg und 7×147 mg/kg p.o. D-24851 ein Tumorwachstumsstop, bei einigen Tieren sogar eine Tumoregression beobachtet werden.

Die Testung der kristallinen Form brachte im Vergleich zur ursprünglichen Form keine Unterschiede.

55 D-24851 verursacht keine DNA-Fragmentierung.

Im Haematopoese Versuch wurde keiner der untersuchten Blutparameter durch die intraperitoneale Gabe von D-24851 verändert.

Tabelle 4

D 24241 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid gemäß Beispiel 1

Modell	Result.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Tox
XTT ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	EC ₅₀	≈ 0.17	≈ 0.02	≈ 0.17	>31.6		
1x ip (mg/kg)	DL ₅₀						≈ 158
1x per os (mg/kg)	DL ₅₀						> 1000
Hohlfaser intraperitoneal 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		46	43		keine Wirkung	
Hohlfaser subcutan 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		81	68		33	
In Vivo:							
1 x 14.7 mg/kg ip	% ILS			keine Wirkung			
1 x 30 mg/kg per os	% ILS			keine Wirkung			
1 x 464 mg/kg per os	% ILS			44			
4 x 30 mg/kg per os	% ILS			keine Wirkung			
6 x 30 mg/kg per os	% ILS			keine Wirkung			
14 x 30 mg/kg per os	% ILS			keine Wirkung			
19 x 50 mg/kg per os	% ILS			50			
2 x 46.4 mg/kg ip	% WHI		22				
4 x 21.5 mg/kg ip	% WHI		keine Wirkung				
2 x 215 mg/kg po	% WHI		47				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 5

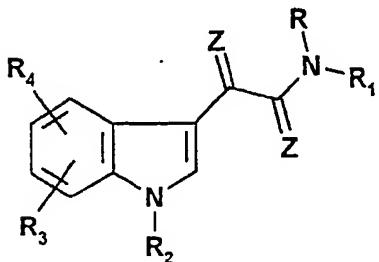
Vergleich der Antitumorwirkung von D-24851 bzw. D-24241 mit Standardverbindungen

5	Substanz	Tox. mg/kg	L1210 mg/kg	XTT EC 50 (μ g/ml)
10	D-24851	\approx 1000 i.p.	4x 147 i.p. 94% ILS	KB \approx 0.017 L1210 \approx 0.017 SKOV3 \approx 0.03 LNCAP \approx 0.03
15				
20	D-24241	\approx 158 i.p.	19x 50 p.o. 50% ILS	KB \approx 0.02 L1210 \approx 0.17 SKOV3 \approx 0.17 LNCAP > 31.6
25	Mitoxantron	16 i.v.	1x 4.64 i.v. 144% ILS	KB ~ 0.174 L1210 < 0.0003 SKOV3 ~0.174 LNCAP ~0.017
30				
35	5-Fluoruracil	—	1x 147 i.p. 72% ILS 4x 68.1 i.p. 83% ILS	—
40	Methotrexat	—	1x 53.7 i.p. 39% ILS	KB ~ 0.007 L1210 n.d. SKOV3 > 31.6 LNCAP n.d.
45				
50				
55				
60				
65				

Substanz	Tox. mg/kg	L1210 mg/kg	XTT EC 50 (μ g/ml)	
Etoposid	\approx 158.0 i.p. $>$ 68.1 i.v.	1x 46.4 i.p. 56% ILS	-----	10
Ratjadon	\sim 16.0 i.p. \sim 30.0 i.v.	1x 1.47 i.p. 22% ILS	KB < 0.003 L1210 < 0.003 SKOV3 < 0.003 LNCAP < 0.003	15
Epothilon B	\approx 100.0 i.p.	1x 10 i.p. 44% ILS	KB ~0.0002 L1210~0.0017 SKOV3~0.0031 LNCAP~0.014	20
Taxol	\approx 158 i.p.	1x 14.7 i.v. 22 % ILS 1x 46.4 i.v. 61 % ILS	KB < 0.003 L1210 < 0.003 SKOV3 < 0.003 LNCAP < 0.003	25
Vincristin	\approx 3.0 i.v.	1x1.0 i.p. 29% ILS	KB < 0.001 L1210 0.004 SKOV3 0.003 LNCAP 0.004	30
Adriamycin	\approx 27.0 i.v.	1x14.7 i.v. 111% ILS	KB 0.15 L1210 0.174 SKOV3 0.089 LNCAP 0.17	40
Cisplatin	\approx 16.0 i.p. \approx 73.0 p.o.	1x3.16 i.p. 38.9% ILS	L1210 0.30	45
Carboplatin	\approx 158.0 i.p. \approx 841.0 p.o.	1x100 i.p. 41% ILS	-----	50
Lobaplatin	\approx 34.0 i.p.	1x14.7 i.p. 55.0% ILS	-----	55
Cyclophosphamid	\approx 340.7 i.v.	1x46.4 i.v. 40% ILS	-----	60
Ifosfamid	\approx 732 i.p.	1x316 i.p. 89% ILS	-----	
Miltefosin	\approx 46.4 i.p. \approx 464-1000 p.o.	keine Wkg.	-----	65

Patentansprüche

1. N-substituierte Indol-3-gloxylamide der allgemeinen Formel 1 zur Verwendung als Antitumormittel,



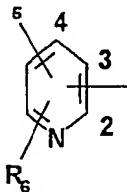
Formel 1

wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z folgende Bedeutung haben:

R = Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann und dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenyleteil ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,

R steht ferner für die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Z-Gruppe) und für den tertär-Butoxycarbonylrest (Boc-Rest), weiterhin für die Acetylgruppe.

R₁ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonylamino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel 2 und deren N-Oxid



Formel 2

bedeuten und dessen N-Oxid, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R₅ und R₆ substituiert sein kann. Die Reste R₅ und R₆ können gleich oder verschieden sein und die Bedeutung (C₁-C₆)-Alkyl sowie die Bedeutung (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.

R₁ kann ferner ein 2- bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁-C₆)-Alkyl- amino-Rest substituierte 2-, 3-, und 4- und 8-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethylrestes der Chinolylgruppe und des Chinolylmethyl-Restes mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkoxy carbonylamino substituiert sein können.

R₁ kann weiterhin für den Fall, daß R = Wasserstoff, die Methyl- oder Benzylgruppe sowie den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z-Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) und die Acetylgruppe darstellt, die folgenden Reste bedeuten:-

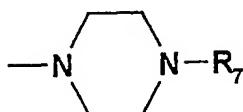
CH₃COOH; -CH(CH₃)-COOH; -(CH₃)₂-CH-(CH₂)₂-CH-COO-; H₃C-H₂C-CH(CH₃)-CH(COOH)-; HO-H₂C-CH(COOH)-; Phenyl-CH₂-CH(COOH)-; (4-Imidazolyl)-CH₂-CH-(COOH)-; HN=C(NH₂)-N H-(CH₂)₃-CH(COOH)-; H₂N-(CH₂)₄-CH(COOH)-; H₂N-CO-CH₂-CH-(COOH)-; HOOC-(CH₂)₂-CH(COOH)-;

R₁ kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff, die Z-Gruppe, den BOC-Rest, die Acetyl- oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z. B. den α -Glycyl-, den α -Sarkosyl-, den α -Alanyl-, den α -L.eucyl-, den α -iso-L.eucyl-, den α -Seryl-, den α -Phenylalanyl-, den α -Histidyl-, den α -Proyl-, den α -Arginyl-, den α -Lysyl-, den α -Asparagyl- und den α -Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R₁ beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C₁-C₆-Alkanolen, z. B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.-Butylester vor.

Weiterhin kann R₁ die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten.

R und R₁ können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der For-

mel 3 oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R₁ eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



5

Formel 3

10

R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C₁-C₆)-Alkylaminogruppe substituiert sein kann. R₇ bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzylhydryl-Gruppe.

15

R₂ kann Wasserstoff und die (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann. Die für R₂ geltende (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe kann ferner durch die 2-Chinolylgruppe und das 2-, 3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkylgruppen oder (C₁-C₄)-Alkoxy-gruppen substituiert sein können. R₂ steht ferner für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrunde liegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann.

20

R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten.

25

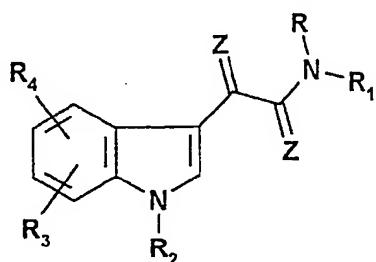
Weiterhin können R₃ und R₄ die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁-C₄)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, und die (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl-amino-(C₁-C₆)-alkyl-Funktion bedeuten.

Z steht für O und S.

30

2. N-substituierte Indol-3-glyoxylamide gemäß Anspruch 1 mit der Formel 1a zur Verwendung als Antitumormittel,

35



40

Formel 1 a

45

wobei die Reste

R = Wasserstoff

R₁ = 4-Pyridyl, 4-Fluorophenyl

R₂ = Benzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Fluorobenzyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Brombenzyl

R₃ und R₄ = Wasserstoff und

Z Sauerstoff bedeuten.

50

3. Pharmazeutische Zusammensetzung mit Antitumorwirkung gekennzeichnet, durch einen Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a ggf. auch sie als Säureadditionssalze, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Malcinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Embonsäure, Methansulfosäure, Trifluoressigsäure, Bernsteinsäure und 2-Hydroxyethansulfosäure sowie möglich, deren N-Oxide.

55

4. Verwendung von N-substituierten Indol-3-glyoxylamiden der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von Antitumormitteln zur Behandlung von Tumorerkrankungen unter Verwendung dieser Mittel und zwar insbesondere der folgenden Verbindungen bzw. deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. sofern möglich deren N-Oxiden:

60

D 24241 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

D 24843 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

D 24850 N-(4-Fluorophenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

D 24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

D-25505 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid HCL.

65

5. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff ein oder mehrere N-substituierte Indol-3-glyoxylamide gemäß der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a sowie ggf. deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, insbesondere jedoch eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 4.

6. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff D 24241 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid bzw. dessen Hydrochlorid.
7. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff D 24843 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid.
8. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff D 24850 N-(4-Fluorophenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid.
9. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff D 24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid.
10. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff ein oder mehrere N-substituierte Indol-3-glyoxylamide gemäß der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a sowie ggf. deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und, sofern möglich, N-Oxide, insbesondere jedoch eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 4 sowie 6 bis 8 und einen pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfsstoff in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbaren Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.

15

Hierzu 14 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

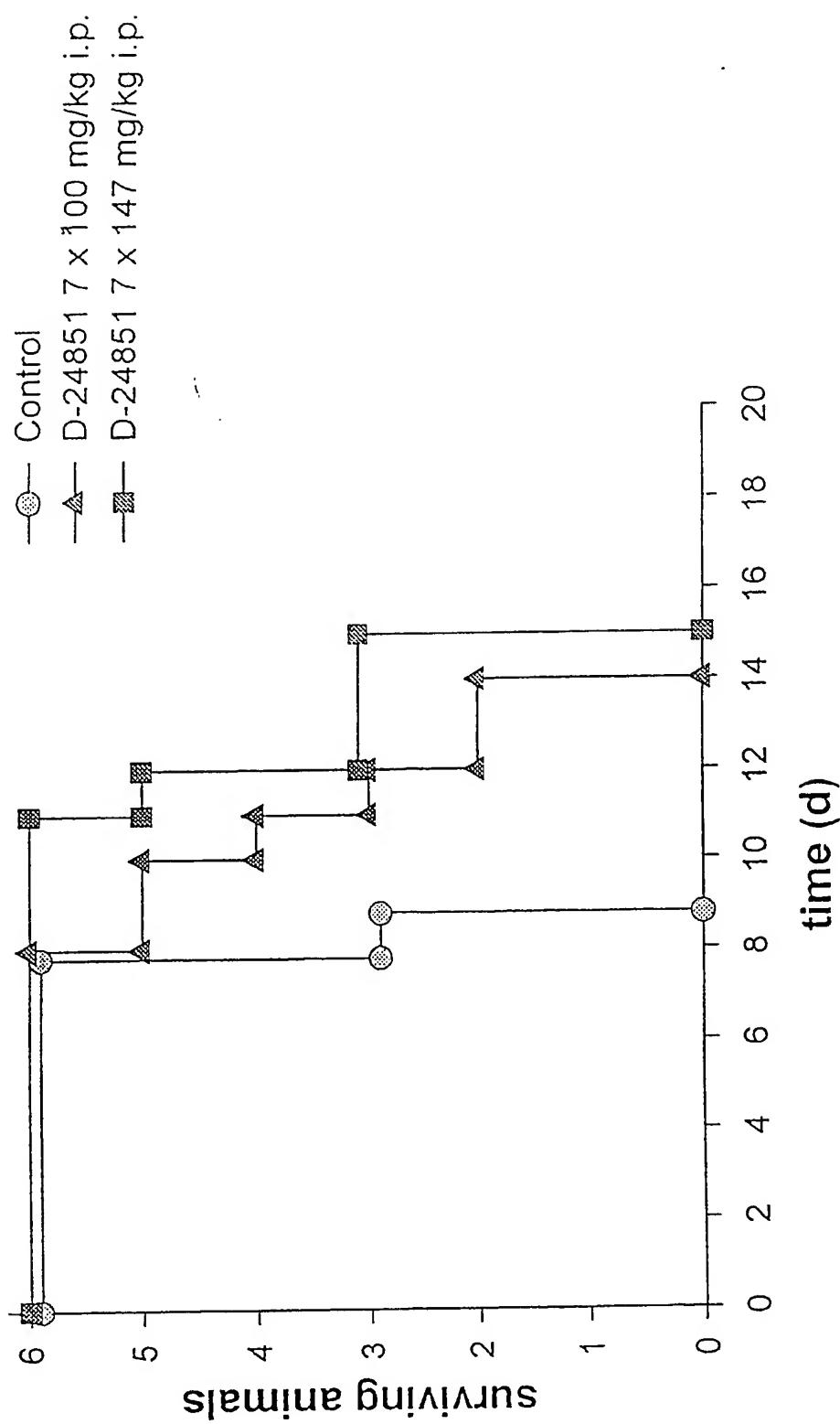
50

55

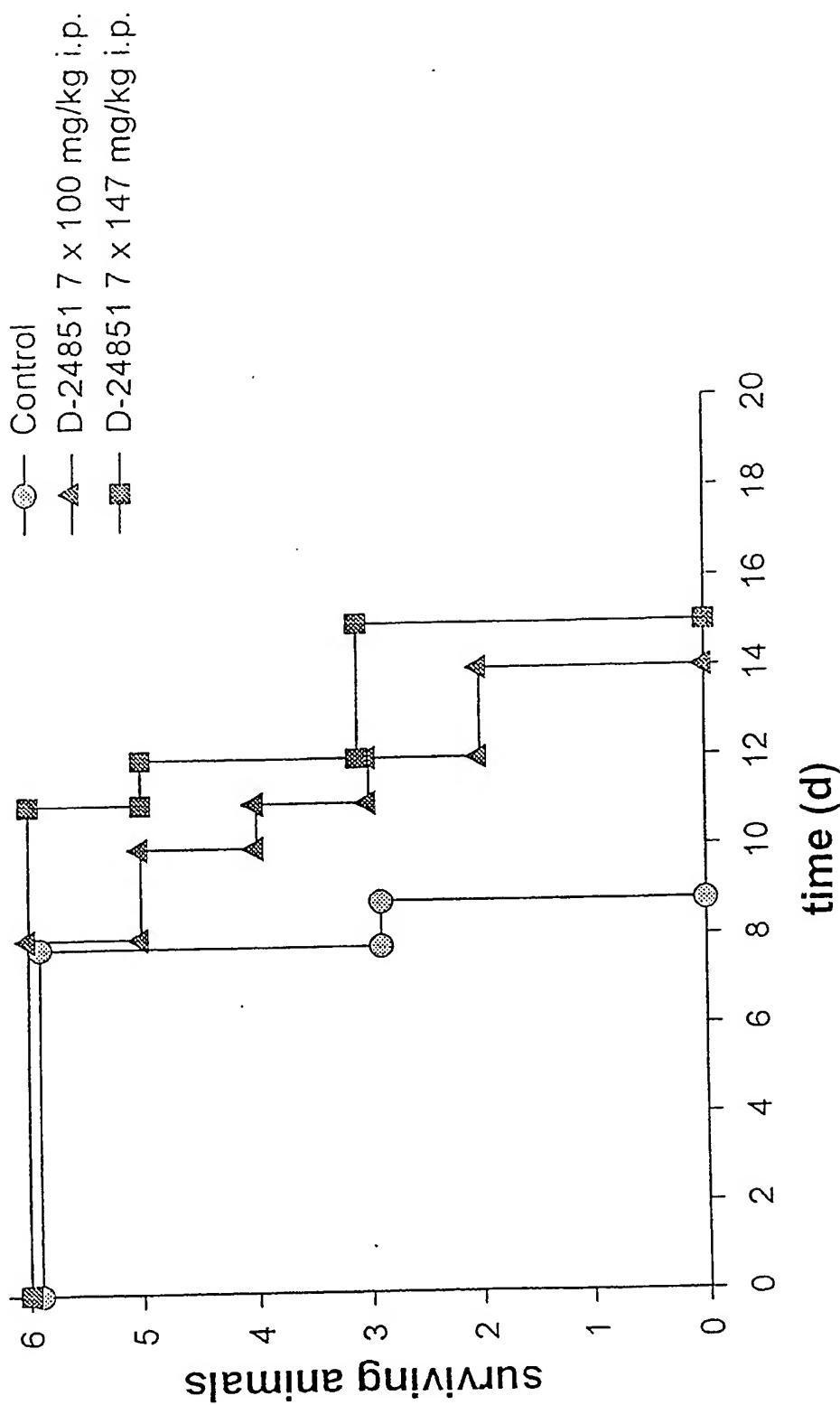
60

65

Figur 1a
Murine leucemia L 1210: D 24851 i.p.



Figur 1b
Murine leucemia L 1210: D-24851 p.o.



A

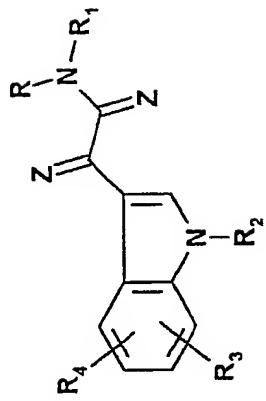
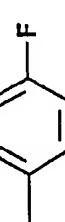
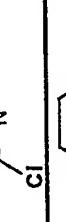


Tabelle 1a : Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1
Formel 1

BeispielD	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
1 D-24241	H				H	O	225-6°C
2 D-24242	H			H	H	O	176°C
3 D-24834	H			H	H	O	173°C
4 D-24835	H			H	H	O	140°C
5 D-24836	H			H	H	O	185°C

B

Tabelle 1b: Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionschema 1

Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
6 D-24840	H		—CH ₂ —F		H	O	199°C
7 D-24841	H		—CH ₂ —NO ₂		H	O	>250°C
8 D-24842	H		—CH ₂ —		H	O	149°C
9 D-24843	H		—CH ₂ —		H	O	178-180°C
10 D-24848	H		—CH ₂ —		H	H	179°C
11 D-24849	H		—CH ₂ —F		H	H	132°C

C

Tabelle 1c : Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionschema 1

Beispiel D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
12 D- 24850	H			H	H	O	144°C
13 D- 24851	H			H	H	O	262°C
14 D- 24852	H			H	H	O	184°C
15 D- 24853	H			H	H	O	141°C
16 D- 24847	H			H	H	O	202°C
17 D- 24858	R+R ₁ zusam.			H	H	O	115°C
18 D- 24854	H			H	H	O	112-3°C

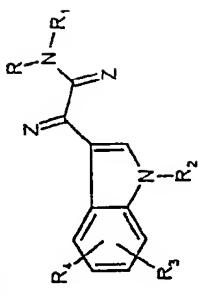
D

Tabelle 1d : Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionschema 1

Beispiel D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
19 D	H			6-NHCOOEt	H	O	>250°C
25421							
20 D	H			5-NHCOOEt	H	O	183°C
25422							
21D	H			6-NHCOO-		H	
25423							
22 D	R+R ₁ zusam.			H	H	O	160-62°C
25420							
23 D- 24866					H	O	139-141°C
24 D- 25561	H				H	O	188°C
25 D- 25559	H				H	O	175-176°C

E

Tabelle 1e Indol-3-glyoxylsäure-Derivat gemäß Reaktionsschema 1



Formel 1

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
26 D-50570	H	pyridin	Cl H ₂ C- Cl	H	H	O	
27 D-51076	H	pyridin	F H ₂ C- Cl	H	H	O	205-207°C
28 D-49404	H	pyridin	H ₂ C- F	5-F	H	O	192-194°C
29 D-44073	H	pyridin	Br H ₂ C- Cl	H	H	O	196-198°C
30 D-44072	H	pyridin	H ₂ C- Cl	H	H	O	
31 D-44067	H	pyridin	- F	H	H	O	219-221°C

F

Tabelle 1f Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
32 D-44061	H			H	H	O	238-240°C
33 D-43163	H			H	H	O	203-205°C
34 D-51273	H			H	H	O	305-307°C
35 D-44070	H			H	H	O	>250°C
36 D-49405	H			H	H	O	237-239°C
37 D-44071	H			H	H	O	154-156°C
38 D-44069	H			H	H	O	213-215°C
39 D-44068	H			H	H	O	183-185°C

G

Tabelle 1g Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
40 D-44066	H			H	H	O	187-189°C
41 D-49406	H			5-CH ₂ -NH-COOCH ₃	H	O	191-193°C
42 D-49403	H			5-CH ₂ -NH-CO-	H	O	193-195°C
43 D-44064	H			H	H	O	104-106°C
44 D-43156	H			6-NO ₂	H	O	238-240°C
45 D-43155	H			5-NO ₂	H	O	203-205°C
46 D-43152	H			H	H	O	196-198°C
47 D-43151	H			H	H	O	141-143°C

H

Tabelle 1h Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

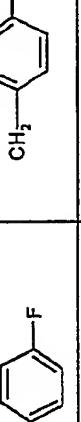
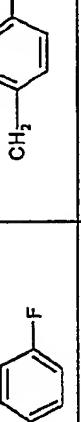
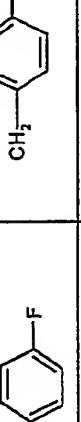
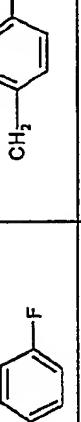
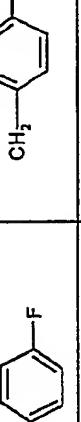
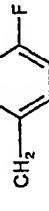
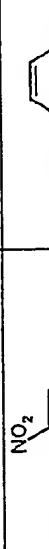
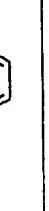
Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
48	H			H	H	O	202-204°C
D-43149	H			H	H	O	183-185°C
49	H			H	H	O	Hydrochlorid
D-43148	H			H	H	O	251-253°C Trifluoracetat
50	H			H	H	O	244-245°C
D-25505 (Hydrochlorid)	H			H	H	O	228-230°C
51	H			H	H	O	173-174°C
D-51133 (Trifluoracetat)	H			H	H	O	270-271°C
52	H			H	H	O	
D-51128	H			H	H	O	
53	H			H	H	O	
D-51077	H			H	H	O	
54	H				H	O	
D-51195	H				H	O	
55	H				H	O	
D-51391	H				H	O	

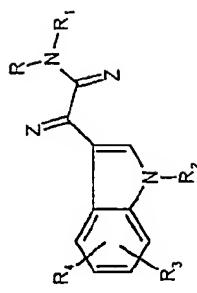
Tabelle 1 i Indol-3-glyoxalsäure-Derivate gemäß Reaktionschema 1

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
56 D-51393	H			H	H	O	Öl
57 D-51394	H			H	H	O	216-218°C
58 D-51184	H			H	H	O	215-217°C
59 D-51185	H			H	H	O	241-242°C
60 D-25463	H			H	H	O	°C
61 D-24584	H			H	H	O	°C
62 D-25320	H			H	H	O	145-147°C

Tabelle 1 j Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
63 D-51396	R,R ₁ zusammen: R ₁ OCH ₃			H	H	O	137°C
64 D-44065	R,R ₁ zusammen: R ₁ 2,2-biphenyl-5-yloxy			H	H	O	205-207°C
65 D-43146	R,R ₁ zusammen: R ₁ 2-(4-pyridyl)phenyl			H	H	O	89-91°C
66 D-43145	R,R ₁ zusammen: R ₁ 2-(4-nitrophenyl)phenyl			H	H	O	68-70°C
67 D-25558	R,R ₁ zusammen: R ₁ 2-(4-pyridyl)phenyl			6-NHCOOC ₂ H ₅	H	O	Öl

K

Tabelle 2: Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionschema 2Formel 1

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
1 D-24825	H	-C6H5	H	H	H	O	>250°C
2 D-24831	H	-C6H4-NO ₂	H	H	H	O	>250°C
3 D-24832	H	-C6H4-F	H	H	H	O	233-5°C
4 D-24833	H	-C6H4-N	H	H	H	O	235°C

Tabelle 2a Indolglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 2

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
5 D-43154	H		H	6-NO ₂	H	O	250°C(Zers.)
6 D-43153	H		H	5-NO ₂	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

Tabelle 2b Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

Beispiel, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
5 D-43154	H		H	6-NO ₂	H	O	250°C(Zers.)
6 D-43153	H		H	5-NO ₂	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C